

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) Nº d publication :
 (à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 805 810

(21) Nº d'enregistrement national :

00 02777

(51) Int Cl⁷ : C 07 D 205/04, A 61 K 31/397, A 61 P 25/00, 1/00, 23/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.03.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.09.01 Bulletin 01/36.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA S.A. Société anonyme — FR.

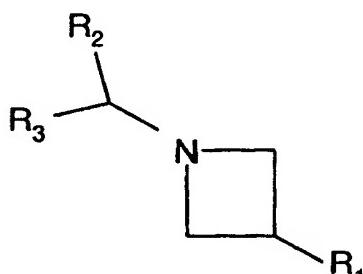
(72) Inventeur(s) : ACHARD DANIEL, BOUCHARD HERVE, BOUQUEREL JEAN, FILOCHE BRUNO, GRISONI SERGE, HITTINGER AUGUSTIN et MYERS MICHAEL R.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE 3- AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES ET LEUR PREPARATION.

(57) La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif un composé de formule:



dans laquelle R₁ représente un radical -NHCOR₄ ou -N(R₅)-Y-R₆, Y est CO ou SO₂, R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁.

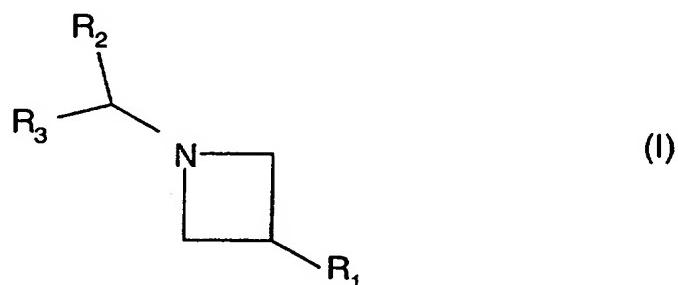
2 805 810 - A1

2805810

1

**COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES
DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES
ET LEUR PREPARATION**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques
5 contenant comme ingrédient actif un composé de formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

10 Le composé de formule (I) pour lequel R₂ et R₃ représentent des radicaux phényle, R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y est SO₂, R₅ représente un radical méthyle et R₆ représente un radical phényle est décrit comme intermédiaire de synthèse dans le brevet WO99/01451. Les autres composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et en tant que 15 tels font partie de l'invention.

Dans la formule (I)

R₁ représente un radical -NHCOR₄ ou -N(R₅)-Y-R₆,

Y est CO ou SO₂,

20 R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk,

2805810

2

-CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk,

5 -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

10

R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁,

15 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₆ représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

20

R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre

25

2805810

3

hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R₁₁ représente un radical alkyle, Ar ou Het,

- 5 Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,
10 OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxytéthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

- R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 20 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre

2805810

4

hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,
alk représente un radical alkyle ou alkylène.

5 Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

10 Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

15 Parmi les radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

Le terme halogène comprend chlore, fluor, bromé et iodé.

20 Parmi les hétérocycles représentés par Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

2805810

5

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font également partie de l'invention.

De façon préférentielle, les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels

5 R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y est SO₂,

R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₉R₁₀; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles 10 pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyde et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs 15 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₉R₁₀; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyde et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, 20 alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R₆ représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxyalkyle, 25 Het, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COOalk, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

2805810

6

R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH₂,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi

2805810

7

- oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : 5 benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.
- 10 Encore plus préférentiellement, les composés de formule (I) sont choisis parmi les composés suivants :
- R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,
- Y est SO₂,
- R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs 15 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,
- R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs 20 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,
- R₅ représente un atome d'hydrogène ou alkyle,
- 25 R₆ représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,

2805810

8

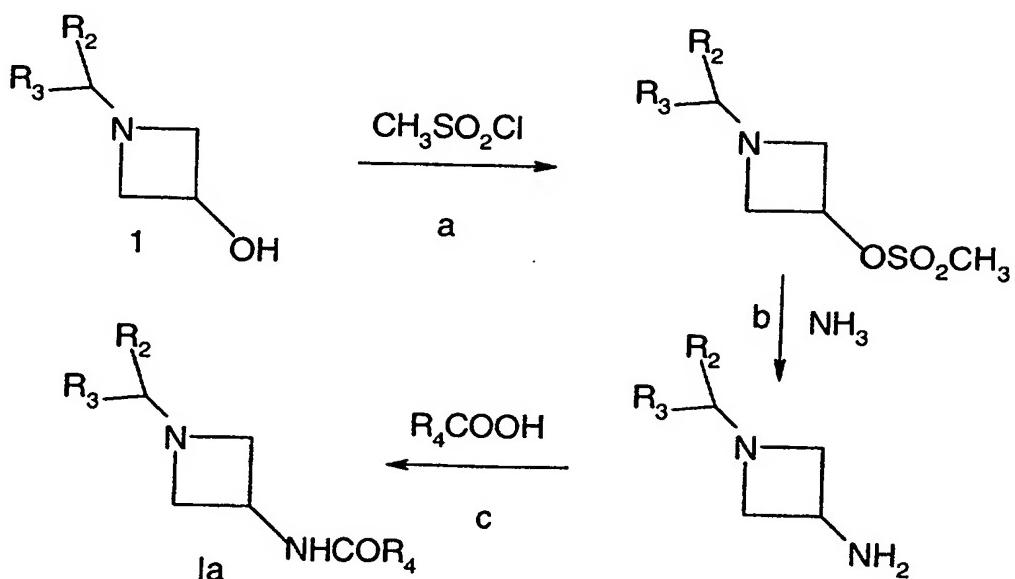
-NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxylkyle, OCF₃, CF₃ ou -SO₂NH₂, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxylkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxylkyle ou -CO-NH₂,
- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_i représente un radical -NHCOR₄ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

2805810

9



Dans ces formules R_2 , R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C.,

L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la

2805810

10

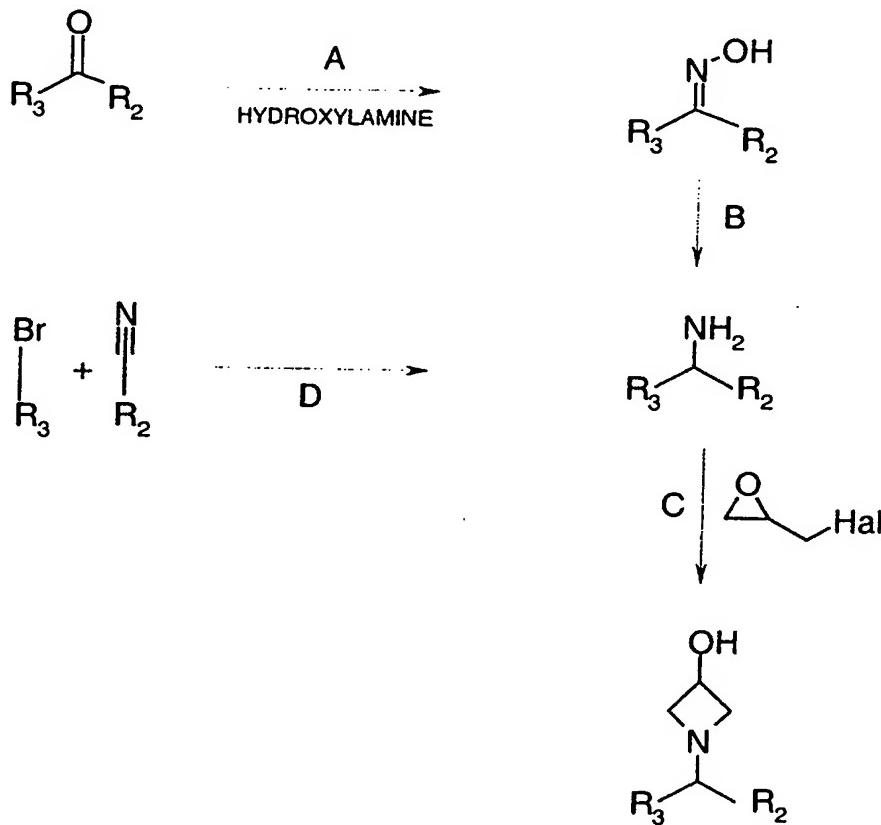
température d'ébullition du mélange réactionnel. On peut également utiliser un dérivé réactif de l'acide comme un chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés R_4COOH sont commerciaux ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les azétidinols de formule 1 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :

2805810

11



dans ces formules R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inert tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inert tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

2805810

12

Dans l'étape D, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés $R_2\text{-CO-}R_3$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

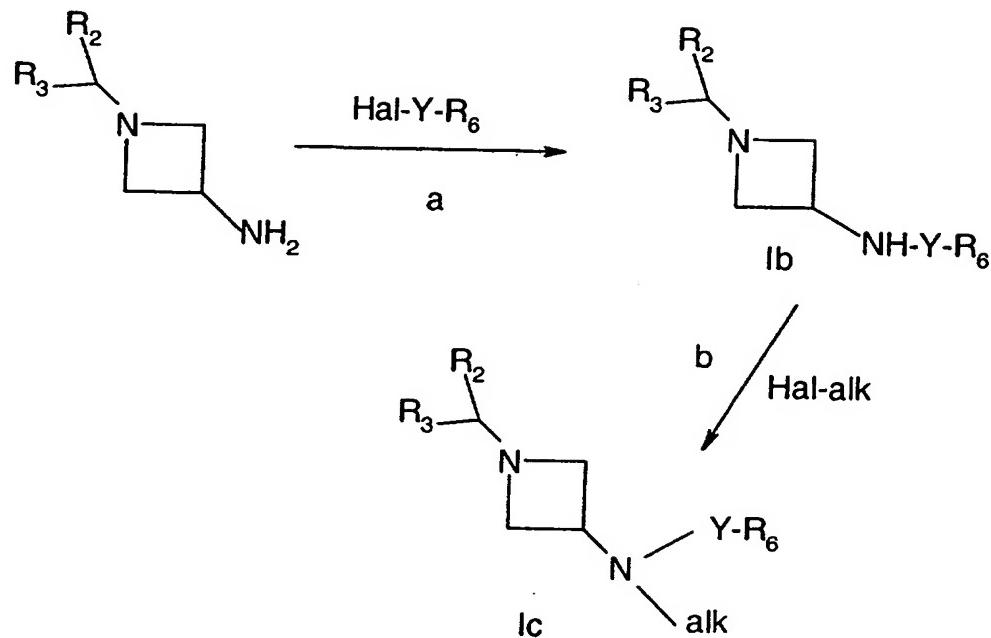
Les dérivés $R_3\text{Br}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés $R_2\text{CN}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R_i représente un radical $\text{-N}(R_5)\text{-Y-}R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

2805810

13



dans ces formules Y, R₂, R₃ et R₆ ont les mêmes significations que dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome d'iode, de chlore ou de brome;

- 5 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'hydrure de sodium, à une température 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

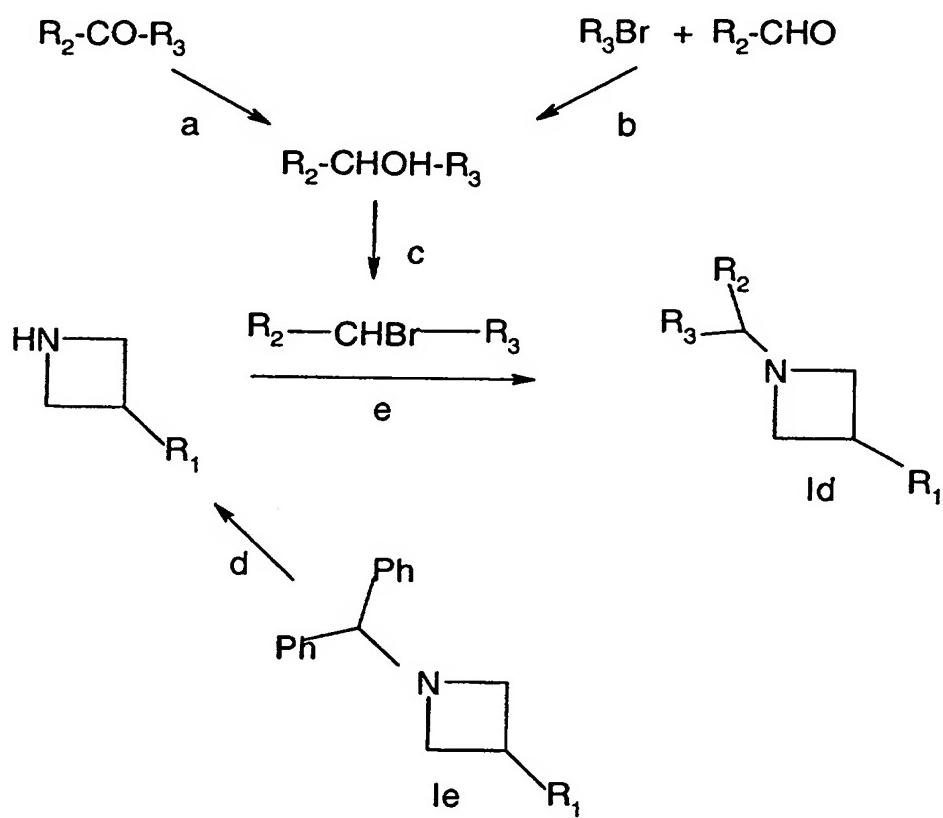
- 15 Les dérivés Hal-SO₂R₆ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment *in situ* en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

2805810

14

Les dérivés Hal-CO-R₆ sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le
5 schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en
10 présence de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

2805810

15

L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

10 L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acetonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 Les dérivés R_3Br et les dérivés $R_2\text{-CHO}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)\text{-}Y\text{-}R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxy peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) 20 correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)\text{-}Y\text{-}R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxy.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), au moyen de tribromure de bore, à une température voisine de 20°C.

25 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)\text{-}Y\text{-}R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) peuvent également être préparés par action de l'hydrure

2805810

16

de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inert tel que le
5 toluène, au moyen d'hydrure de diisopropylaluminium, à une température comprise entre -50°C et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 peuvent également être préparés par action de pyrrolidine et d'un composé
10 de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par fluor.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inert tel que le diméthylsulfoxyde, à une température de 90°C.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des
15 procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs

2805810

17

utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, Jonh Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- 5 Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les
10 méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un
15 solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et
20 p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système
25

2805810

18

respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

- 5 C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes,
- 10 de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les
- 15 médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de
- 20 médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclidine, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.
- 25 L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

2805810

19

Dans ce test, la Cl₅₀ des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

Leur activité antagoniste a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-5 55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

Dans ce test, la DE50 des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL₅₀ est 10 supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

A une solution de 61,4 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 3 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante et 15 sous atmosphère d'argon, successivement 69,3 mm³ de triéthylamine et 110 mg de chlorure de thièn-2-yl-sulfonyle. Après 68 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est introduit sur une cartouche Bond Elut® SCX (3 cm³/500 mg), en éluant successivement par deux fois 2 cm³ de dichlorométhane, puis deux fois 2 cm³ de solution 1M d'ammoniac 20 dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est dissous dans 5 cm³ de dichlorométhane, lavé avec trois fois 3 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 60 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin- 25 3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,21 (s :

2805810

20

1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); 7,06 (t, J = 4,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,58 (mt : 2H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine peut être obtenue de la manière suivante : A 27 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yile contenus dans un autoclave préalablement refroidi vers -60°C on ajoute 400 cm³ d'un mélange de méthanol et d'ammoniac liquide (50/50 en volumes). Le milieu réactionnel est ensuite agité à 60°C pendant 24 heures, puis abandonné à l'air libre pour permettre l'évaporation de l'ammoniac et enfin concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 500 cm³ d'une solution aqueuse 0,37N d'hydroxyde de sodium et extrait par quatre fois 500 cm³ d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois 100 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 14,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine sous forme d'une huile, qui concrétise en un solide de couleur crème.

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yile peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm³ de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm³ d'eau et 100 cm³ de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de

2805810

21

silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec
5 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g d'ester 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl de l'acide méthylsulfonique, sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem.,
10 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm³ d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

15 **Exemple 2**

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 124 mg de chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle, on obtient 12 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,70 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt : 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (d large, J = 9 Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d large, J = 9 Hz : 2H)].

Exemple 3

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 140 mg
25 de chlorure de 4-acétamidophénylsulfonyle, on obtient 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phényl]acétamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃,

2805810

22

δ en ppm) : 2,26 (s : 3H); 2,74 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,32 (mt : 8H); 7,49 (s large : 1H); 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H); 7,81 (d large, J = 9 Hz : 2H)].

5 Exemple 4

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 114 mg de chlorure de 4-méthylphénylsulfonyle, on obtient 19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 10 2,42 (s : 3H); 2,71 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,36 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H); 7,71 (d large, J = 8,5 Hz : 2H)].

Exemple 5

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 3,4-diméthoxyphénylsulfonyle, on obtient 10 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 15 2,72 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d, J = 2 Hz : 20 1H); 7,43 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H)].

Exemple 6

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 117 mg de chlorure de 3-fluorophénylsulfonyle, on obtient 13,5 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 25 2,79 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,43 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz :

2805810

23

2H); 4,05 (mf : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,67 (d large, J = 8 Hz : 1H)].

Exemple 7

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg
5 de chlorure de 3,4-dichlorophénylsulfonyle, on obtient 20 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-3,4-dichlorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 à 5,15 (mf : 1H); de 7,20 à 7,35 10 (mt : 8H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 7,65 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H); 7,93 (d, J = 2 Hz : 1H)].

Exemple 8

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 121 mg de chlorure de 3-cyanophénylsulfonyle, on obtient 21 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-3-cyanophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,99 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,80 à 5,60 (mf très étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,65 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,13 (s large : 1H)].

Exemple 9

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 2,5-diméthoxyphénylsulfonyle, on obtient 31 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide 25 sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,73 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,27 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,80 (s : 3H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,94 (s : 3H); 4,19

2805810

24

(s : 1H); 5,32 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,05 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,40 (d, J = 3 Hz : 1H)].

Exemple 10

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg

5 de chlorure de 3-trifluorométhylphénylsulfone, on obtient 8 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,79 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); de 4,80 à 5,10 (mf étalé : 1H); 10 de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,68 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,87 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,15 (s large : 1H)].

Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg

de chlorure de napht-2-yl-sulfone, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,74 (mt : 2H); 3,35 (mt : 2H); 4,02 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 8H); 7,64 (mt : 2H); 7,78 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 1H); de 7,90 à 8,05 (mt : 3H); 8,41 (s large : 1H)].

20 **Exemple 12**

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg de chlorure de napht-1-yl-sulfone, on obtient 52 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl₃, δ en

25 ppm) : 2,63 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,20 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,90 (mt : 1H); 4,12 (s : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,16 (mt : 8H); 7,52 (t, J = 8 Hz : 1H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H); 7,95 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 8,06 (d, J =

2805810

25

8,5 Hz : 1H); 8,23 (dd, J = 7,5 et 1 Hz : 1H); 8,64 (d, J = 8,5 Hz : 1H)].

Exemple 13

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 128 mg de chlorure de 3,4-difluorophénylsulfonyle, on obtient 7 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-3,4-difluorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,76 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s large : 1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 9H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H)].

Exemple 14

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 108 mg de chlorure de 1-méthylimidazol-4-yl-sulfonyle, on obtient 22 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-1-méthyl-1-H-imidazol-4-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 3,22 (mt : 2H); 3,67 (mt : 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt : 1H); 4,65 (s large : 1H); 7,27 (mt : 8H); 7,47 (d large, J = 1 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 1Hz : 1H)].

Exemple 15

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 152 mg de chlorure de 4-acétamido-3-chlorophénylsulfonyle, on obtient 69 mg de N-[4-(N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 1H); 7,78 (s large : 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 8,61 (d, J = 7 Hz : 1H)].

2805810

26

Exemple 16

A une solution de 0,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 25 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,79 cm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 5 0°C, avant d'y ajouter une solution de 1,2 g de chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle dans 25 cm³ de dichlorométhane, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée 10 à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)]. On obtient 0,7 g de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]pyrid-3-yl-sulfonamide, sous forme de meringue de couleur crème, qui concrétise en présence d'isopropanol en une 15 poudre crème fondant à 164°C.

Le chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle peut être préparé selon la méthode décrite par Breant, P. et coll., *Synthesis*, 10, 822-4 (1983).

Exemple 17

A une solution de 0,307 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine 20 dans 10 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,214 g de chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle et 0,28 cm³ de triéthylamine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est lavé avec 10 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le 25 résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle (100/0 à 95/5 en volumes)]. On obtient 0,18 g de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-4-fluorophénylsulfonamide sous forme de meringue blanche [Spectre de

2805810

27

R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,74 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 2,39 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,79 (d, $J = 9$ Hz : 1H); de 7,10 à 7,35 (mt : 10H); 7,86 (mt : 2H)].

Exemple 18

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,25 g de chlorure de quinol-8-ylsulfonyle, on obtient 0,36 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,63 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 7,15 (mt : 8H); 7,61 (dd, $J = 8$ et 4 Hz : 1H); 7,64 (dd, $J = 8$ et 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz : 1H)].
- 10

Exemple 19

- 15 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,14 cm³ de chlorure de phénylsulfonyle, on obtient 0,35 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,75 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,40 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,79 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,87 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H)].
- 20

Exemple 20

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,21 g de chlorure de (phénylméthyl)sulfonyle, on obtient 0,27 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H);
- 25

2805810

28

3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 13H)].

Exemple 21

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,42 g
5 de chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyle dans 30 cm³ de dichlorométhane et en lavant la phase organique par deux fois 20 cm³ d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol (100/0 à 95/5 en volumes)] on obtient 0,1 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide
10 sous forme d'une poudre jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,02 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H)].

Le chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyle peut être préparé selon la
15 méthode décrite dans le brevet FR 9615887.

Exemple 22

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21 mais à partir de 0,21 g de chlorure de pyrid-2-ylsulfonyle et de 0,17 cm³ de triéthylamine et en lavant la phase organique par deux fois 30 cm³ d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol (100/0 à 98/2 en volumes)] on obtient, 0,3 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,78 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,47 (ddd, J = 7,5 et 5 et 1 Hz : 1H); 7,90 (t dédoublé, J = 7,5 et 2 Hz : 1H); 7,98 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 8,65 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

2805810

29

Le chlorure de pyrid-2-ylsulfone peut être préparé selon la méthode décrite par Corey, E. J. et coll., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

Exemple 23

A 0,24 g de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-(3,5-difluorophényl)sulfonamide en solution dans 6 cm³ de diméthylsulfoxyde on ajoute, à température ambiante, 0,104 cm³ de pyrrolidine, puis le mélange est chauffé 18 heures à 90°C. Le mélange réactionnel est dilué avec 30 cm³ de dichlorométhane et lavé avec trois fois 30 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 50 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4, δ en ppm); 2,04 (mt : 4H); de 3,20 à 3,35 (mt : 6H); 3,60 (t, J = 8,5 Hz : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d large, J = 11,5 Hz : 1H); 6,70 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 6,72 (s large : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 24

A une suspension de 20,5 mg d'hydrure de sodium à 80% dans 10 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, une solution de 0,26 g de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-4-fluorophénylsulfonamide dans 5 cm³ de tétrahydrofurane. Après 1 heure d'agitation vers 20°C on ajoute 60 mm³ d'iodométhane, puis après 16 heures d'agitation supplémentaires la suspension est additionnée de 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. On obtient ainsi

2805810

30

19 mg de N-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-méthyl--4-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,69 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,91 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 10H); 7,75 (dd, $J = 9$ et 5 Hz : 2H)].

Exemple 25

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,25 g de N-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]quinol-8-ylsulfonamide et de 18 mg d'hydrure de sodium à 80%. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes)], on obtient 70 mg de N-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 3,00 à 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,93 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,50 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz : 1H); 7,62 (dd, $J = 8$ et 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz : 1H)].

Exemple 26

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,21 g de N-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]phénylsulfonamide, de 17 mg d'hydrure de sodium à 80% et en introduisant l'iodométhane en deux fois à 3 heures d'intervalle. On obtient ainsi 80 mg de N-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-méthyl-phénylsulfonamide sous forme de laque blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,70 (s : 3H); 3,03 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,37 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,94 (mt : 1H); 4,28 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d large, $J = 8$ Hz : 2H)].

2805810

31

Exemple 27

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 26 mais à partir de 0,17 g de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-(phénylméthyl)sulfonamide, de 14 mg d'hydrure de sodium à 80% et en laissant agiter 48 heures à 20°C.
- 5 Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], on obtient 120 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,88 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); de 4,10 à 4,25 (mt : 4H); 10 et de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

Exemple 28

- A une solution de 0,412 g du dichlorure de l'acide benzène-1,3-disulfonique et de 0,165 cm³ de triéthylamine dans 20 cm³ d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante une solution de 0,307 g 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10 cm³ d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 0,28 cm³ d'une solution à 20% d'ammoniac est ajoutée et le mélange réactionnel laissé à température ambiante. Après 18 heures, le mélange est filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,9 bar d'argon avec du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane + 1% de méthanol puis un mélange de dichlorométhane + 2% de méthanol en volume et en recueillant des fractions 20 de 30 cm³, les fractions 23 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 90 mg de N-[1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-3-sulfamoylphénylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,78 (t large, $J = 7$ Hz : 2H); 3,35 (t large, $J = 7$ Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,24 25

2805810

32

(s : 1H); 5,27 (mf : 2H); 5,61 (mf : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,67 (t, J = 8 Hz : 1H); 8,04 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,12 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,49 (s large : 1H)].

Exemple 29

5 A une solution de 80,1 mg d'acide benzènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane
10 anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm³ contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm³ de méthanol, puis 4 cm³ de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm³ de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi le 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényle)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,96 (mt : 2H); 3,51 (mt : 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); 7,10 (mf : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 30

25 A une solution de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane

2805810

33

anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm³ contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm³ de méthanol, puis 4 cm³ de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm³ de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient le N-[1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,85 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,07 (s : 3H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt : 1H); 7,19 (d large, J = 6 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 8,40 (s : 1H)].

Exemple 31

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-[1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); 3,52 (mf : 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf : 1H); 4,49 (mt : 1H); de 7,00 à 7,30 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 10H); 7,76 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exempl 32

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 96,1 mg d'acide 3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide,

2805810

34

0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-

5 propionamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,64 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,88 (mf : 2H); 3,33 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,49 (mf : 2H); 4,29 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); de 5,90 à 6,15 (mf étalé : 1H); 6,41 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,17 (d, J = 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,41(mt : 3H); 7,64 (mt : 2H)].

10 **Exemple 33**

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 4-méthanesulfonyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide sous forme d'une cristaux blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,09 (s : 3H); 3,61 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,35 (s : 1H); 4,73 (mt : 1H); 6,55 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,96 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,03 (d, J = 8 Hz : 2H)].

20 **Exemple 34**

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 3-phénylsulfonyl-propionique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-

2805810

35

chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-4-méthanesulfonyl-benzamide sous forme d'une laque [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H); 2,86 (mt : 2H); de 3,40 à 3,55 (mt : 4H); 4,26 (s : 1H); 4,45 (mt : 1H); 6,22 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,59 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 7,69 (tt, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H)].

Exemple 35

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 60,2 mg d'acide 5-méthysulfonyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthysulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, $J = 8$ et 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt : 1H); 6,40 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,48 (d, $J = 4$ Hz : 1H); 7,67 (d, $J = 4$ Hz : 1H)].

Exemple 36

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 71,9 mg d'acide 5-méthysulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthysulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt :

2805810

36

2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); 5,69 (dd, J = 18 et 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J = 12 et 1 Hz : 1H); 6,30 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J = 18 et 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

5 Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 62,6 mg d'acide 3-méthylsulfonylméthyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'aiguilles blanches [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 avec ajout de CDCl₃, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,38 (s : 3H); 4,53 (mt : 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,84 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,89 (s large : 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz : 1H)].

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

25 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose,

2805810

37

saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- 5 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérin, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants,
- 10 par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.
- 20 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

2805810

38

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y

5 compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de
10 Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de
15 l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine,
20 phencyclidine, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.,

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg
25 et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

2805810

39

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
10	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
20	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

2805810

40

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

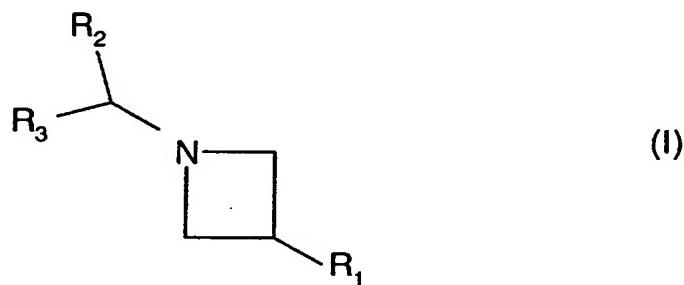
- Composé de formule (I)..... 10 mg
- 5 - Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzyllique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- 10 - Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau..... q.s.p. 4 ml

2805810

41

REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif un composé de formule :



5 dans laquelle

R₁ représente un radical -NHCOR₄ ou -N(R₅)-Y-R₆,

Y est CO ou SO₂,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou
 10 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,
 15 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,
 20 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

2805810

42

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁,

.5 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₆ représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R₁₁ représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,

2805810

43

OCF_3 , CF_3 , -NH-CO-alk, - SO_2NH_2 , -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 , les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

10 R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

15 R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

20 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et 25 les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2805810

44

- 2 - Composition selon la revendication 1 pour laquelle dans le composé de formule (I) Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, 5 thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.
- 3 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au 10 moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle
- R_s représente un radical -N(R_s)-Y-R₆,
- Y est SO₂,
- R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈, 15 hydroxyalkyle ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,
- 20 R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, 25 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R_s représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

2805810

45

R_6 représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COOalk, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxytéthylène,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH₂,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

25 R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons,

2805810

46

contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant

- 5 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants :
10 benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃,
15 un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle

R, représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,

- 20 Y est SO₂,

R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un
25 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

2805810

47

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

5 R_s représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R₆ représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF₃, CF₃ ou -SO₂NH₂, ou bien sur 10 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, 15 contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

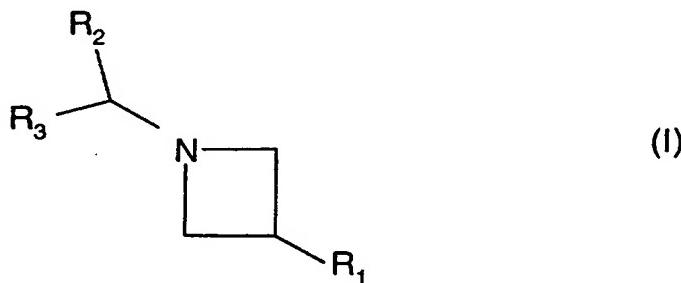
Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 20 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, 25 quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃,

2805810

48

un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composés de formule :



5 dans laquelle

R_i représente un radical -NHCOR₄ ou -N(R₅)-Y-R₆,

Y est CO ou SO₂,

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou
 10 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk,
 -CONR₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,
 alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou
 -alk-NR₉R₁₀; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,
 15 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,
 20 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

2805810

49

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_4 représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁,

5 R_s représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

10 R_9 et R_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

15 R_{11} représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅,
20 alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,

2805810

50

OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxytéthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COOalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

2805810

51

à l'exception du composé pour lequel pour lequel R₂ et R₃ représentent des radicaux phényle, R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y est SO₂, R₅ représente un radical méthyle et R₆ représente un radical phényle.

6 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lequel Het est
5 choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène,
cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole,
pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole,
10 pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline,
tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un
ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,
OCF₃ ou CF₃ pour lequel R₂ et R₃ représentent des radicaux phényle, R₁
représente un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y est SO₂, R₅ représente un radical
méthyle et R₆ représente un radical phényle.

7 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

15 R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y est SO₂,

R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs
halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈,
hydroxyalkyle ou -alk-NR₉R₁₀; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles
20 pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyde et thiényde, ces hétéroaromatiques pouvant
être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle,
alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs
25 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -CONR₇R₈,
hydroxyalkyle ou -alk-NR₉R₁₀; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles
pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyde et thiényde, ces hétéroaromatiques pouvant

2805810

52

être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₆R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

- 5 R₆ représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COOalk, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxytéthylène,
- 10 R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- 15 R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons,

- 20 contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH₂,

- R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou

2805810

53

plusieurs radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, à l'exception du composé pour lequel R₂ et R₃ représentent des radicaux phényle, R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y est SO₂, R₅ représente un radical méthyle et R₆ représente un radical phényle.

8 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y est SO₂,

2805810

54

R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un 5 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un 10 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R_s représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R₆ représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -NR₁₄R₁₅, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF₃, CF₃ ou -SO₂NH₂, ou bien sur 2 15 atomes de carbone adjacents par dioixyméthylène

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, 20 contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het 25

2805810

55

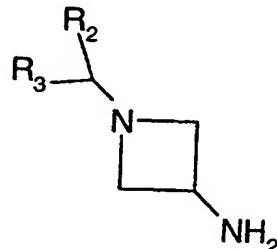
représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 ,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_5)\text{-Y-R}_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-\text{NHCOR}_4$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide R_4COOH pour lequel R_4 a les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé de formule :

15

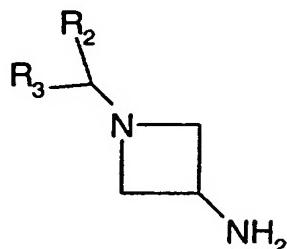


dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_5)\text{-Y-R}_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

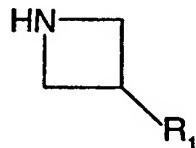
2805810

56



dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé Hal-Y-R₆ pour lequel Y et R₆ ont les mêmes significations que dans la revendication 5 et Hal représente un atome d'halogène, suivi éventuellement d'un dérivé Hal-alk, Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) pour obtenir les composés pour lesquels R₅ est alkyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé R₂-CHBr-R₃ pour lequel R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la revendication 5, avec un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle

2805810

57

substitué par alcoxy, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) caractérisé en ce que l'on fait réagir l'hydrure de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 caractérisé en ce que l'on fait réagir de la pyrrolidine avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆ dans lequel R₆ est un radical phényle substitué par fluor, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



2805810

N° d'enregistrement
nationalFA 587848
FR 0002777

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) * revendications * ---	1-14	C07D205/04 A61K31/397 A61P25/00 A61P1/00 A61P23/00		
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) * le document en entier * ---	1-14			
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ; OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDØ (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) * revendications * ---	1-14			
D,A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ; ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 janvier 1999 (1999-01-14) * page 45 - page 46 * -----	5-14			
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)					
C07D A61K A61P					
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur			
	10 novembre 2000	Chouly, J			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : autre document mentionné					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande					

